

A carrier with an array of bio-chips is used for high throughput analysis, with e samples giving fewer manipulation stages and higher working speeds

Publication number: DE10233212

Publication date: 2004-02-12

Inventor: GUMBRECHT WALTER (DE); STANZEL MANFRED (DE)

Applicant: SIEMENS AG (DE)

Classification:

- international: B01J19/00; G01N35/00; G01N35/04; G01N35/10; G01N37/00; G01N35/10; B01J19/00; G01N35/00; G01N35/10; G01N37/00; G01N35/10; (IPC1-7): G01N33/50

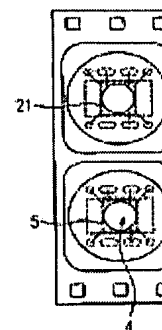
- European: B01J19/00C; G01N35/00B; G01N35/00C

Application number: DE20021033212 20020722

Priority number(s): DE20021033212 20020722

Abstract of DE10233212

For a high throughput sample analysis, a carrier (2) is used with a number of spot arrays in a bio-chip assembly (1) with bio-chips (4) at equal intervals, on the analysis side (3) of a common carrier of a flat material. The bio-chips have a conventional silicon chip (5), which can be scanned electrically.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 33 212 B4** 2006.07.06

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **102 33 212.6**
(22) Anmeldetag: **22.07.2002**
(43) Offenlegungstag: **12.02.2004**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **06.07.2006**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 33/50** (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

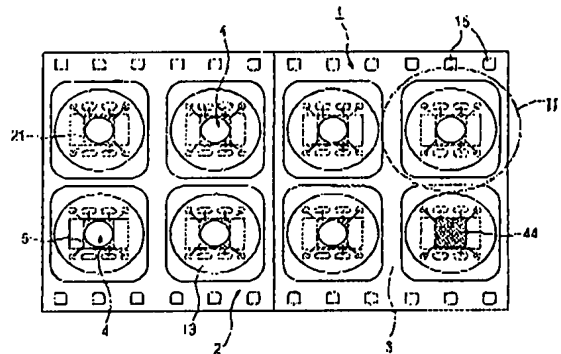
(73) Patentinhaber:
Siemens AG, 80333 München, DE

(72) Erfinder:
Gumbrecht, Walter, Dr., 91074 Herzogenaurach, DE; Stanzel, Manfred, Dr., 91056 Erlangen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 100 36 175 A1
WO 00/73 504 A2
WO 00/63 705 A1

(54) Bezeichnung: **Messvorrichtung mit einer Biochip-Anordnung und Verwendung der Vorrichtung für ein Hochdurchsatzanalyseverfahren**

(57) Hauptanspruch: Messvorrichtung mit einer Biochip-Anordnung aus einzelnen Bio-Chips mit sog. Mess-Spots, wobei die Biochips (1, 1a, 1b) auf einem gemeinsamen Träger (2, 2a) aus Flachmaterial mit gegenseitigem Abstand fest angeordnet sind und der Träger (2, 2a) in vorgebbarem Takt weiterbewegbar ist, wobei dem Träger (2, 2a) Mittel (19, 34) zum Zuführen von Probenflüssigkeiten sowie anderer Flüssigkeiten einerseits und Mittel (38) zur Durchführung der Messung andererseits zugeordnet sind und wobei der Biochip (4) mit jeweils einem Spot-Array (11, 11a) und elektrische Kontaktflächen (9) elektrisch auslesbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (19) zum Zuführen der Probenflüssigkeiten sowie der anderen Flüssigkeiten zu den Spot-Arrays (11) oberhalb des Trägers (2, 2a) und die Mittel (34, 38) zur Durchführung der Messung an den Kontaktflächen (9) unterhalb des Trägers (2, 20) angeordnet sind.



Beschreibung

[0001] Messvorrichtung mit einer Biochip-Anordnung und Verwendung der Vorrichtung für ein Hochdurchsatzanalyseverfahren

[0002] Die Erfindung bezieht eine sich auf eine Messvorrichtung mit einer Biochip-Anordnung gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruches 1. Daneben bezieht sich die Erfindung auf, die Verwendung dieser Vorrichtung bei einem Hochdurchsatzanalyseverfahren. Die Hochdurchsatzanalyse ist als Terminus "HTS" (= High Throughput Screening) in der biochemischen Analytik bekannt.

[0003] Ein herkömmlicher – optisch auslesbarer – Biochip umfasst einen miniaturisierten Träger, auf dessen Oberfläche ein Array kleinster Substanzmengen, sog. Spots aufgebracht ist. Die Spots enthalten an der Trägeroberfläche immobilisierte Sondenmoleküle, meist Nucleotide mit bis zu etwa 30 Basen (Oligo-Chips) oder bis zu einigen Hundert Basen (DNA-Chips). Im Zuge einer analytischen Untersuchung wird auf das Spot-Array eine Probenflüssigkeit aufgebracht, die Nukleinsäuren mit einer optisch wirksamen Markierung, sog. Zielmoleküle enthält. Hinsichtlich ihrer Basensequenz mit den Sondenmolekülen übereinstimmende Zielmoleküle lagern sich an diesen an (Hybridisierung). Nach der Entfernung nicht hybridisierter Zielmoleküle kann das Ergebnis der Hybridisierung anhand der Markierung der Zielmoleküle optisch ausgelesen werden.

[0004] Derartige Analyseverfahren werden beispielsweise eingesetzt bei der Medikamentenentwicklung, in der Pharmakologie und Pharmakokinetik zur Erforschung der Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten, in der Diagnostik zur Identifizierung von Erregern und zur Bestimmung von Medikamentenresistenzen, sowie bei der Nahrungsmittelkontrolle zur Identifizierung gentechnisch veränderter Nahrungsmittel.

Stand der Technik

[0005] Bei herkömmlichen Analyseverfahren werden beispielsweise aus WO 00/73504 A2 bekannte Biochips eingesetzt, bei denen auf einem Träger in Objektglasgröße ein einziges Spot-Array vorhanden ist. Zur Durchführung von HTS-Analysen müssen aufgrund der hohen Zahl von Einzelbestimmungen bzw. Hybridisierungen oft sehr viele Biochips vorbereitet, datenmäßig erfasst und in einem Vorratsbehälter gelagert werden. Weiterhin muss jeder einzelne Biochip zu einer Analyse- und Detektionsvorrichtung transportiert werden, wo er mit Probenflüssigkeit versetzt wird. Nach Ablauf einer Reaktionszeit erfolgt ein Spülschritt, mit dem die Probenflüssigkeit wieder entfernt wird. Es folgt die Detektion bzw. das Auslesen des Analyseergebnisses und schließlich die Entfer-

nung des verbrauchten Biochips aus der Analyse- und Detektionseinrichtung. Es ist also eine Vielzahl von zeitaufwändigen Manipulationen erforderlich.

[0006] Weiterhin ist aus der WO 00/63705 A1 eine Anordnung und ein Verfahren zum Übertragen kleiner Substanzvolumina bekannt, bei dem im Durchlauf mittels einer geeigneten Anordnung die einzelnen Spots eines Bio-Chips ortsgenau mit Reagenzien bestückt werden. Im Einzelnen sind dafür im Abstand über einem durchlaufenden Band dreidimensional bewegbare Pipetten vorhanden, die aus unterschiedlichen Vorratsbehältern über Durchbrüche in einem Laufband unterschiedliche Flüssigkeitsvolumina entnehmen und an den einzelnen Spot-Punkten eines Chips ablegen. Über die Durchführung von Messungen mit solchermaßen bestückten Biochips werden in der Druckschrift keine Aussagen gemacht.

Aufgabenstellung

[0007] Vom abgehandelten Stand der Technik ausgehend ist es Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung und ein Verfahren zu Hochdurchsatzanalysen vorzuschlagen. Insbesondere soll eine geeignete Messvorrichtung geschaffen werden. Ziel ist es, bei der neuen Vorrichtung und dem Verfahren die Anzahl der erforderlichen Manipulationsschritte und damit den Zeitaufwand für Hochdurchsatzanalysen zu verringern.

[0008] Die Aufgabe wird durch eine Messvorrichtung gemäß Patentanspruch 1 und durch die Verwendung dieser Vorrichtung nach Patentanspruch 11 gelöst. Weiterbildungen sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben.

[0009] Bei der Erfindung wird zur Durchführung einer Hochdurchsatzanalyse eine Messvorrichtung mit einer Biochip-Anordnung mit mehreren auf einem gemeinsamen Träger angeordneten Spot-Arrays verwendet. Bei herkömmlichen HTS-Analysen werden dagegen Träger verwendet, auf denen nur ein einziges Spot-Array vorhanden ist. Zur Durchführung eines Tests wird der Träger – üblicherweise mit einem Roboterarm – aus einem Magazin entnommen und einer Analyse- und Detektionsvorrichtung zugeführt. Nach beendetem Test wird der Träger daraus entnommen und entsorgt. Durch die Erfindung ist dagegen bei nur einmaliger Abfolge der genannten Manipulationsschritte eine Vielzahl von Tests möglich. Der Zeitaufwand für eine Testreihe kann daher erheblich reduziert werden.

[0010] Die Vielzahl der auf einem Träger vorhandenen Spot-Arrays erfordert es, dass ein einzelnes oder eine Gruppe gleichartiger Spot-Arrays unabhängig von anderen Spot-Arrays einem Test unterzogen werden können. Dies wird dadurch ermöglicht, dass wenigstens ein Spot-Array von einem Hohlkörper

umschlossen wird, der eine räumliche Abtrennung zu anderen Spot-Arrays herstellt. Innerhalb des so geschaffenen Raumes können dann Manipulationen vorgenommen, beispielsweise ein Spot-Array oder eine Gruppe von Spot-Arrays mit einer bestimmten Probenlösung versetzt werden, ohne dass die übrigen auf einem Träger vorhandenen Spot-Arrays davon beeinträchtigt werden. Eine räumliche Abtrennung der genannten Art kann auf technisch einfach zu realisierende Weise bewerkstelligt werden, indem ein Hohlkörper so auf den Träger aufgesetzt wird, dass er mit einer Umfangswand zumindest ein Spot-Array dichtend umgrenzt. Auf diese Weise kann z.B. ein Raum geschaffen werden, der zur Klimatisierung der über einem Spot-Array vorhandenen Gasphase dient. Es können auch mehrere räumliche Abtrennungen gleichzeitig erfolgen, um einzelne Spot-Arrays oder Gruppen von Spot-Arrays unterschiedlich zu behandeln. Außerdem lässt sich durch eine solche Parallelbehandlung eine weitere Zeiterparnis erreichen.

[0011] In der Regel wird die mit einem Spot-Array in Kontakt gebrachte Probenflüssigkeit nach beendeter Reaktion bzw. Hybridisierung wieder entfernt. Auch dieser Verfahrensschritt lässt sich auf verfahrenstechnisch einfache Weise mit einer räumlichen Abtrennung der geschilderten Art verwirklichen. Der Hohlkörper muss lediglich so ausgestaltet sein, dass durch seinen Innenraum eine Spülflüssigkeit hindurchgeleitet werden kann.

[0012] Hinsichtlich des Platzbedarfs in einem Magazin und seiner Manipulierbarkeit ist ein Träger vorteilhaft, der im wesentlichen aus einem Flachmaterial, etwa einer Kunststoffolie gebildet ist. Solche Träger lassen sich mit geringem Platzbedarf in einem Magazin anordnen und zum Zwecke einer längeren Lagerung von der Umgebung abkapseln. Ganz besonders vorteilhaft ist die Verwendung eines bandförmigen Trägers aus einem flexiblen Material. Ein solcher Träger kann in Form einer Rolle in einem Magazin aufbewahrt werden, aus diesem Magazin kontinuierlich entnommen, durch eine Analyse- und Detektionsvorrichtung hindurchgeführt und anschließend wieder zu einer Rolle aufgewickelt oder in Form von Abschnitten einer Entsorgung zugeführt werden. Neben einem kontinuierlichen Transport des Trägerbandes durch eine Analyse- und Detektionseinrichtung ist auch eine taktweise Vorschubbewegung denkbar. Während der Stillstandszeiten lassen sich dann problemlos Manipulationen am Träger bzw. an den darauf befindlichen Spot-Arrays vornehmen.

[0013] Auf dem in Rede stehenden Träger können Biochips prinzipiell auf verschiedene Art verwirklicht sein. Es ist beispielsweise denkbar, dass die Spot-Arrays direkt auf das Trägermaterial aufgebracht sind. Bei dieser Art bietet sich ein optisches Auslesen der Testergebnisse an. Insbesondere bei Verwendung ei-

nes Trägerbandes ist eine elektrische Detektion der Testergebnisse vorteilhaft, weil sie sich in ein kontinuierlich oder taktweise arbeitendes Analyseverfahren leichter integrieren lässt als eine optische Detektion.

[0014] Zur Verfahrenssteuerung ist es zweckmäßig, wenn auf dem Träger Daten vorhanden sind, die Auskunft über die Art und Anzahl der sich auf ihm befindlichen Spot-Arrays und über die für ein bestimmtes Analyseziel notwendigen Verfahrensschritte geben. Vorzugsweise sind diese Daten in wenigstens einem Speicherchip hinterlegt.

[0015] Bei manchen Analyseaufgaben ist eine Kühlung oder Erwärmung der Spot-Arrays erforderlich. Bei der Vervielfältigung DNA beispielsweise muss in sich abwechselnden Zyklen gekühlt und erwärmt werden. Insbesondere bei Trägern auf der Basis von Flachmaterial lässt sich dies auf einfache Weise realisieren, wenn eine Wärmezufuhr bzw. -abfuhr von dem einem Spot-Array gegenüberliegenden Rückseitenbereich des Trägers her erfolgt. Vorzugsweise wird dies durch einen Flächenkontakt mit einem kühl- bzw. beheizbaren Körper bewerkstelligt.

[0016] Eine Biochip-Anordnung zur Durchführung des beschriebenen Verfahrens hat neben den bereits im Zusammenhang mit dem Analyseverfahren beschriebenen noch folgende vorteilhafte Merkmale: Die Spot-Arrays sind in einer Vertiefung des Trägers angeordnet, wodurch eine Applizierung von Probenflüssigkeit auf ein Spot-Array erleichtert ist. Die Vertiefung verhindert, dass Probenflüssigkeit zu benachbarten Spot-Arrays gelangen kann.

[0017] Prinzipiell können auf beiden Seiten eines Trägers Spot-Arrays vorhanden sein. Da jedoch auf die Spot-Arrays Probenflüssigkeit appliziert werden muss, ist es zweckmäßig, wenn diese nur auf einer Seite, nämlich der bei der Analysedurchführung nach oben weisenden Seite des Trägers angeordnet sind. Die Rückseite steht dann für eine Wärmeübertragung durch Flächenkontakt zur Verfügung. Im Falle von elektrisch auslesbaren Biochips ist auf der Rückseite bzw. Unterseite des Trägers ein ausreichendes Platzangebot für die Anordnung von elektrischen Kontaktflächen und mit diesen zusammenwirkenden Kontaktelementen vorhanden.

Ausführungsbeispiel

[0018] Die Erfindung wird nun unter zu Hilfenahme der beigefügten Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen.

[0019] Fig. 1 eine Draufsicht auf eine Biochip-Anordnung,

[0020] Fig. 2 das Detail II aus Fig. 1 in vergrößerter Darstellung,

[0021] Fig. 3 einen Querschnitt entsprechend Linie III-III in Fig. 2,

[0022] Fig. 4 eine Draufsicht auf eine anders gestaltete Biochip-Anordnung,

[0023] Fig. 5 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zur Durchführung eines HTS-Analyseverfahrens,

[0024] Fig. 6 einen vergrößerten Ausschnitt aus Fig. 5.

[0025] Fig. 7 eine alternativ gestaltete Vorrichtung in einer Fig. 5 entsprechenden Darstellung.

[0026] Fig. 1 zeigt eine Biochip-Anordnung 1. Diese umfasst einen Träger 2 aus einem Flachmaterial, beispielsweise aus einer Kunststoffolie und auf dessen einer Seite, der Analyseseite 3 angeordnete Biochips 4. Im vorliegenden Beispiel sind insgesamt 8 Biochips in zwei sich in Längsrichtung des Trägers 2 erstreckenden parallelen Reihen angeordnet. Prinzipiell ist aber eine beliebige Anordnung und Anzahl der Biochips 4 möglich. Insbesondere kann der Träger 2 wesentlich länger, nämlich in Form eines flexiblen Bandes ausgebildet sein, wie weiter unten noch erläutert wird. Bei dem in Fig. 1 bis Fig. 3 dargestellten Ausführungsbeispiel sind die Biochips 4 elektrisch auslesbar. Sie umfassen einen auf herkömmliche Weise hergestellten Siliziumchip 5, der mit seiner einen Flachseite auf der Analyseseite 3 des Trägers 2 aufliegt. Auf die der Analyseseite 3 gegenüberliegende Rückseite 6 des Trägers 2 ist eine elektrisch leitende Schicht 7 beispielsweise aus Kupfer aufgebracht. Durch Nuten 8 ist die Schicht 7 in Kontaktflächen 9 unterteilt. Jedem Siliziumchip 5 ist eine Gruppe von Kontaktflächen 9 zugeordnet. Die Kontaktflächen 9 sind mit Hilfe von Drähten 10, sogenannten Bonding-Wires mit dem Siliziumchip elektrisch verbunden. Um dies zu ermöglichen, sind im Träger 2 Ausnehmungen 31 vorhanden, über die die elektrisch leitende Schicht 7 zugänglich ist. Neben dieser Ausgestaltung der Biochip-Anordnung 1 sind weitere Variationen möglich. Denkbar ist beispielsweise eine Fixierung des Siliziumchips nach der sogenannten Flip-Chip-Technologie.

[0027] Auf der der Schicht 7 abgewandten Seite des Siliziumchips 5 ist ein Spot-Array 11 von Mikrotröpfchen oder Spots 12 aufgebracht. Diese enthalten Sondenmoleküle, insbesondere Nucleotide mit einigen wenigen bis einigen Hundert Basen. In Fig. 2 und Fig. 4 sind aus zeichnerischen Gründen nur wenige Spots 12 dargestellt. In Wirklichkeit lassen sich auf einem Siliziumchip wesentlich mehr Spots 12 unterbringen. Die unterhalb der Spots 12 angeordneten Flächenbereiche des Siliziumchips 5 sind elektrisch sensitive Bereiche mit fingerartig ineinander kämmenden Elektroden (nicht dargestellt). Vereinfacht

dargestellt arbeiten die geschilderten elektrisch auslesbaren Biochips 4 z.B. wie folgt: In den Spots 12 vorhandene Sondenmoleküle werden mit Zielmolekülen hybridisiert, welche mit einer in elektrisch geladene Teile spaltbaren funktionelle Gruppe markiert sind. Durch einen Spülvorgang werden nicht an die Sondenmoleküle angekoppelte Zielmoleküle entfernt. Durch eine geeignete Reaktion wird die genannte funktionelle Gruppe in geladene Teile aufgespalten, woraus eine von den Elektroden detektierbare Leitfähigkeitserhöhung resultiert.

[0028] Der Siliziumchip 5 ist zur Fixierung an dem Träger 2 und zum Zwecke eines mechanischen Schutzes in eine Vergussmasse 13 eingebettet. In der Oberseite 21 der Vergussmasse 13 ist eine Ausnehmung 14 vorhanden, die das Spot-Array 11 freigibt. Der Träger 2 weist eine beidseitige, sich in Längsrichtung 15 erstreckende Perforierung 15 und eine Breite von 36 mm auf. Er hat somit das Format eines aus der Fotografie bekannten 36 mm Rollfilms. Ein solches Format wird bei der Herstellung von Chip-Modulen für Chipkarten verwendet. Zur Herstellung einer Biochip-Anordnung 1 kann daher auf diese Technologie bzw. die dafür vorgesehenen Vorrichtungen zur Beschichtung des Trägers 2 mit einer elektrisch leitenden Schicht etc. zurückgegriffen werden.

[0029] Anstelle von elektrisch auslesbaren Biochips 4 kann ein Träger 2a auch mit optisch auslesbaren Biochips 4a bestückt sein (Fig. 4). Dazu werden auf den Träger 2a Spot-Arrays 11a aufgetragen. Ein Biochip 4a setzt sich dann aus einem Spot-Array 11a und einem diesen zugeordneten Bereich 22 des Trägers 2a zusammen. Zur Aufbringung der Spot-Arrays 11a können hier, wie auch im Falle der elektrisch auslesbaren Biochips 4, bekannte Ink-Jet Druckverfahren eingesetzt werden. Auch im Falle der Biochip-Anordnung 1a kann eine beidseitige Perforierung 15 beim Herstellungsprozess und – wie bei der oben beschriebenen Biochip-Anordnung 1 auch – zum Transport während einer HTS-Analyse zweckmäßig sein.

[0030] Zur Durchführung einer HTS-Analyse kommt ein in Fig. 5 stark vereinfacht dargestelltes Analyse- und Detektionsgerät, im folgenden kurz Analysegerät 16 genannt, zum Einsatz. In das Analysegerät 16 wird eine Biochip-Anordnung 1, 1a, 1b eingeführt und die sich darauf befindlichen Spot-Arrays analysenmäßig bearbeitet. Bei dem in Fig. 5 gezeigten Ausführungsbeispiel kommt eine Biochip-Anordnung 1b zur Anwendung, die in Form eines flexiblen Bandes ausgestaltet ist. Das Band ist aufgebaut wie die in Fig. 1 gezeigte Biochip-Anordnung 1. Sie umfasst Spot-Arrays 11 mit für die jeweilige Untersuchung erforderlichen Eigenschaften und ist zu einer Rolle 17 aufgewickelt, die in einem schützenden Magazin 18 untergebracht ist. Die bandförmige Biochip-Anordnung 1b wird durch das Analysegerät 16 hindurch transportiert, wozu die beidseitige Perforation 15 hilfreich ist.

Innerhalb des Analysegeräts 16 wird zunächst mit Hilfe einer Dispensiereinrichtung 19 eine Probenflüssigkeit 20 auf einen oder mehrere Biochips 4 eingebracht. Durch die in der Vergussmasse 13 vorhandene Vertiefung bzw. Ausnehmung 14 ist verhindert, dass die Probenflüssigkeit 20 seitlich wegfließen und zu anderen Biochips 4 bzw. Spot-Arrays 11 gelangen kann.

[0031] Die Dispensiereinrichtung 19 ist zweckmäßiger Weise in Form einer Pipette ausgebildet. Falls erforderlich können mehrere solcher Pipetten parallel zum Einsatz kommen, um etwa eine Gruppe von Spot-Arrays 11 mit Probenflüssigkeit 20 zu versetzen. Die Dispensiereinrichtung 19 ist im Analysegerät 16 entsprechend dem Doppelpfeil 23 orthogonal zur Chip-Anordnung 1 beweglich geführt und mit unterschiedlichen Probenflüssigkeiten beschickbar.

[0032] Bei vielen Hybridisierungs- oder sonstigen, für die eingangs erwähnten Analysen anwendbaren Reaktionen ist eine relativ lange Reaktionsdauer erforderlich. Während der Reaktionsdauer besteht die Gefahr, dass die sehr geringe Menge an Probenflüssigkeit zumindest teilweise verdunstet und sich dadurch die Konzentrationsverhältnisse in der Probenflüssigkeit 20 ändern. Auch ist nicht auszuschließen, dass sich CO₂ oder andere Gase aus der Luft in der Probenflüssigkeit 20 lösen. Aus diesem Grunde wird die Gasphase oberhalb eines Biochips 4 klimatisiert. Dazu wird ein etwa zylinderförmiger Hohlkörper 24 so auf die Biochip-Anordnung 1b aufgesetzt, dass er mit einer Umfangswand 25 wenigstens ein Spot-Array 11 dichtend umgrenzt. Zu diesem Zwecke ist an der der Chip-Anordnung 1 zugewandten Stirnseite des Hohlkörpers 25 ein Dichtring 26 angebracht, der dichtend auf der als ebene Fläche ausgebildeten Oberseite 21 der Vergussmasse 13 aufliegt. Der Hohlkörper 24 ist oberseits durch einen Formkörper 27 gegenüber der Atmosphäre abgedichtet. Zwischen dem Hohlkörper 24 und dem mit ihm zusammenwirkenden Biochip 4 ist eine Kammer 28 eingeschlossen. Diese Kammer 28 weist ein Volumen auf, das ein Verdunsten von Probenflüssigkeit 20 allenfalls nur in einem unerheblichen Ausmaß zulässt. Außerdem kann in der Kammer 28 ein Mikroklima aufrecht erhalten werden, das eine Verdunstung verhindert.

[0033] Manche Reaktionen verlangen eine Kühlung oder Erwärmung. Dies wird mit Hilfe eines beheizten bzw. gekühlten Körpers 29 aus wärmeleitfähigem Material bewerkstelligt, welcher in Flächenkontakt mit der Unterseite 30 der Chip-Anordnung 1b bzw. der dort vorhandenen elektrischen Kontaktflächen 9 gebracht wird. Der Körper 29 wie auch der Hohlkörper 24 sind orthogonal zur Biochip-Anordnung 1b beweglich geführt (Doppelpfeile 32 und 33).

[0034] Nach Ablauf der Reaktionsdauer wird die Probenflüssigkeit 20 entfernt. Dazu wird ein zweiter

Hohlkörper 34 eingesetzt, durch dessen Innenraum 35 eine Spülflüssigkeit geleitet wird, wie durch die Strömungspfeile 36 (Fig. 6) angedeutet ist. Um zu verhindern, dass Spülflüssigkeit zu benachbarten Biochips 4 gelangt, ist auch der zweite Hohlkörper 34 mit einem stirnseitigen Dichtring 37 ausgerüstet, der auf der Oberseite 21 der Vergussmasse 13 dichtend aufliegt. Der Hohlkörper 34 ist ebenfalls in einer orthogonal zur Biochip-Anordnung 1 verlaufenden Richtung beweglich geführt (Doppelpfeil 41). Nach erfolgter Spülung mit Hilfe des Hohlkörpers 34 erfolgt eine elektrische Detektion des Analyseergebnisses mit Hilfe zweier Elektroden 38, welche zwei der einem Biochip 4 zugeordneten Kontaktflächen 9 kontaktieren und welche orthogonal zur Biochip-Anordnung 1 beweglich geführt sind (Doppelpfeil 39). Die Hohlkörper 24 und 34 sowie weitere (nicht dargestellte) Hohlkörper können auch zu anderen als zu den oben erwähnten Zwecken eingesetzt werden.

[0035] In Fig. 7 ist ein Ausführungsbeispiel dargestellt, bei dem eine Klimatisierung des sich oberhalb eines oder mehrerer Biochips 4 befindlichen Gasraumes durch einen Hohlkörper 40 bewerkstelligt wird, welcher die Chip-Anordnung 1 umfänglich umschließt. Lediglich an den in bzw. gegen die Vorschubrichtung 45 der Biochip-Anordnung 1 weisenden vorderen und hinteren Stirnseite 42 ist jeweils eine Öffnung 43 vorgesehen, um die Chip-Anordnung 1 durch den Hohlkörper 40 hindurch transportieren zu können.

[0036] Die Verfahrensdurchführung wird allgemein dadurch erleichtert, dass auf einer Biochip-Anordnung 1, 1a bzw. auf einem Träger 2, 2a Daten über die Art und Positionierung der Spot-Arrays 11, 11a sowie weitere analysespezifische Daten vorhanden sind. Bei einer Biochip-Anordnung entsprechend Fig. 4 kann dies durch einen Bar-Code (nicht dargestellt) bewerkstelligt sein. Bei einer Biochip-Anordnung 1 mit elektrisch auslesbaren Biochips 4 wird zweckmäßigerweise ein Silizium-Speicherchip 44 (Fig. 1) verwendet.

Patentansprüche

1. Messvorrichtung mit einer Biochip-Anordnung aus einzelnen Bio-Chips mit sog. Mess-Spots, wobei die Biochips (1, 1a, 1b) auf einem gemeinsamen Träger (2, 2a) aus Flachmaterial mit gegenseitigem Abstand fest angeordnet sind und der Träger (2, 2a) in vorgebarem Takt weiterbewegbar ist, wobei dem Träger (2, 2a) Mittel (19, 34) zum Zuführen von Probenflüssigkeiten sowie anderer Flüssigkeiten einerseits und Mittel (38) zur Durchführung der Messung andererseits zugeordnet sind und wobei der Biochip (4) mit jeweils einem Spot-Array (11, 11a) und elektrische Kontaktflächen (9) elektrisch auslesbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (19) zum Zuführen der Probenflüssigkeiten sowie der anderen

Flüssigkeiten zu den Spot-Arrays (11) oberhalb des Trägers (2, 2a) und die Mittel (34, 38) zur Durchführung der Messung an den Kontaktflächen (9) unterhalb des Trägers (2, 20) angeordnet sind.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Spot-Arrays (11) in einer Vertiefung angeordnet sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Träger (2, 2a) Daten zur Analysesteuerung und Daten über die Art und Position der Spot-Arrays (11, 11a) vorhanden sind.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Daten in wenigstens einem Speicherchip (44) hinterlegt sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) im wesentlichen aus einem Flachmaterial gebildet ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) als ein flexibles Band ausgebildet ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Biochips (4) in einer elektrisch isolierenden Vergussmasse (13) eingebettet sind, wobei in der Vergussmasse (19) eine das Spot-Array (11) freigebende und eine Vertiefung bildende Ausnehmung (14) vorhanden ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausnehmung (14) umfassende Oberseite (21) der Vergussmasse (13) als ebene Fläche ausgebildet ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) eine sich in seiner Längsrichtung erstreckende Perforation (15) aufweist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (2, 2a) eine beidseitige Perforation (15) und eine Breite von 36 mm aufweist.

11. Verwendung der Vorrichtung nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 10 in einem Hochdurchsatzanalyseverfahren, bei dem Proben im Durchlauf analysiert werden und bei dem auf einen Träger aufgebrachte Bio-Chips mit einer Vielzahl von Messstellen (Spots) verwendet werden, mit folgenden Arbeitsschritten:

- In einem ersten von mehreren Arbeitsschritten wird die Probenflüssigkeit auf die sich auf einem Träger befindlichen Spots (der Biochips), welche ein Spot-Array bilden, aufgebracht,
- im abschließenden Arbeitsschritt wird die Messung

durchgeführt,

- die Flüssigkeiten werden von oberhalb des Trägers auf die auf dem Träger befindlichen Spots des Spot-Arrays aufgebracht und
- von unterhalb des Trägers elektrische Messungen durchgeführt werden,
- dabei wird bei allen Arbeitsschritten gleichzeitig an unterschiedlichen Biochips bzw. Spots des Spot-Arrays gearbeitet und
- es erfolgt eine Bewegung des Trägers für die Biochips.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass in wenigstens einem weiteren Arbeitsschritt eine Temperierung und/oder Klimatisierung der Messproben erfolgt, wozu wenigstens ein Spot-Array von einem Hohlkörper umschlossen wird, um eine räumliche Abtrennung zu anderen Spot-Arrays zu schaffen, und wozu der Hohlkörper derart auf die Biochip-Anordnung aufgesetzt wird, dass er mit einer Umfangswand wenigstens ein Spot-Array dichtend umgrenzt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Hohlkörper (24, 40) zur Klimatisierung einer über dem Spot-Array (11, 11a) vorhandenen Gasphase dient.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein Träger (2, 2a) aus einem Flachmaterial verwendet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine Biochip-Anordnung (1b) mit einem bandförmigen Träger (2, 2a) aus flexiblem Material verwendet wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der bandförmige Träger (2, 2a) von einer Rolle abgewickelt und durch ein Analysegerät (16) hindurch transportiert wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass ein Träger (2) mit fester Zuordnung von elektrisch auslesbaren Biochips (4) verwendet wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Trägers (2, 2a), auf dem analysespezifische Daten vorhanden sind.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass zur Temperatursteuerung eines Spot-Arrays (11, 11a) bzw. einer dort stattfindenden Reaktion von dem dem Array gegenüberliegenden Rückseitenbereich des Trägers (2, 2a) her Wärme zu- bzw. abgeführt wird.

20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch ge-

kennzeichnet, dass zur Wärmezufuhr- bzw. Wärmeabfuhr der Rückseitenbereich mit einem kühl- bzw. heizbaren Körper (29) in Flächenkontakt gebracht wird.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

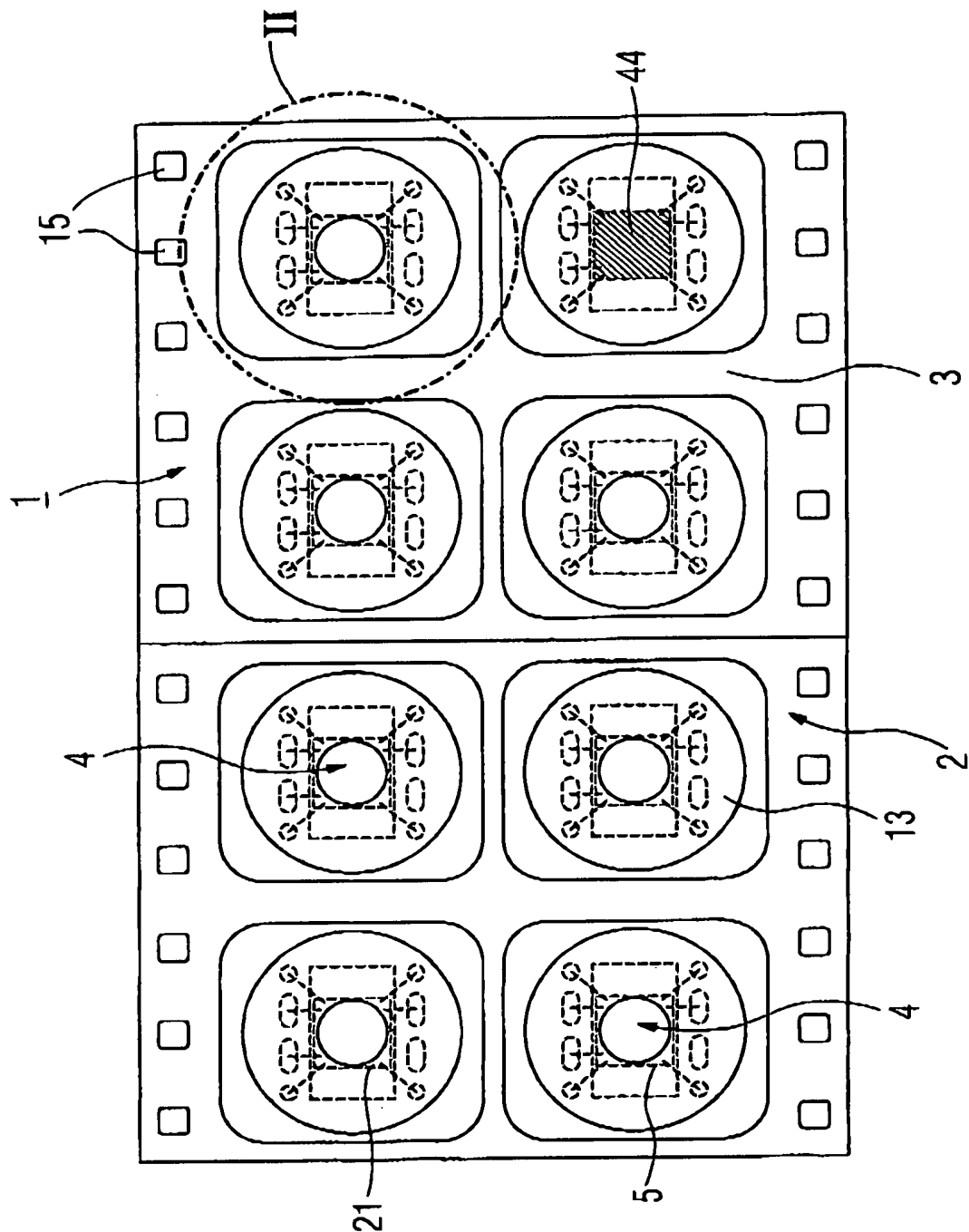


FIG 1

FIG 2

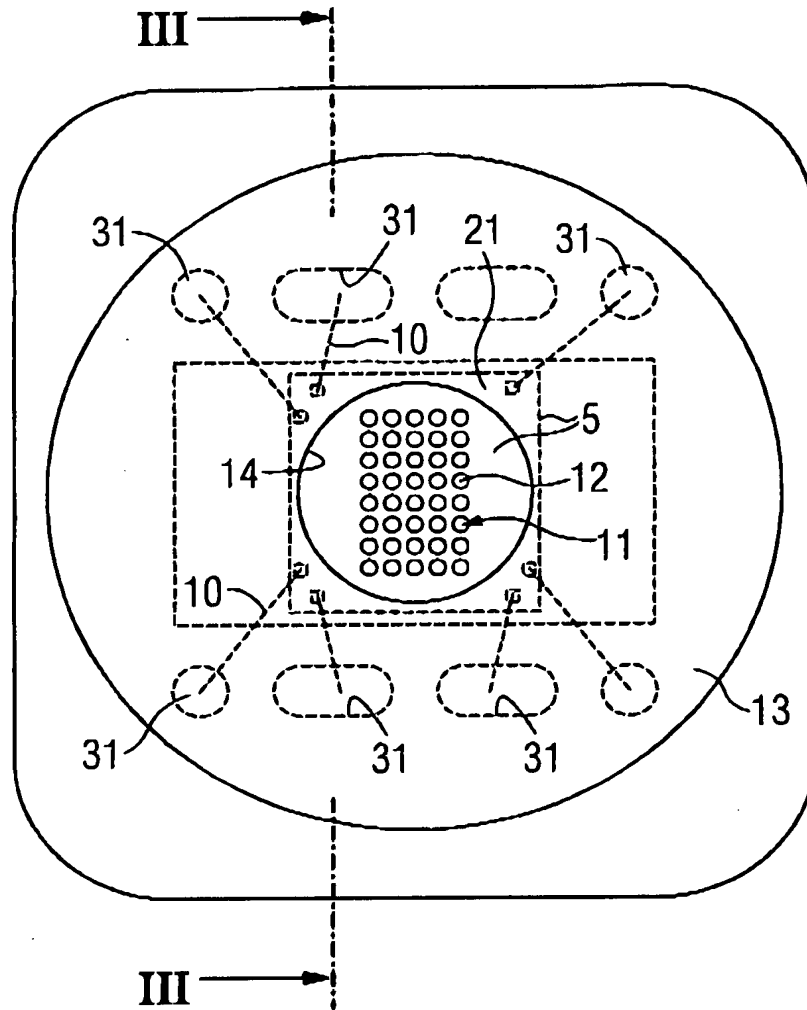


FIG 3

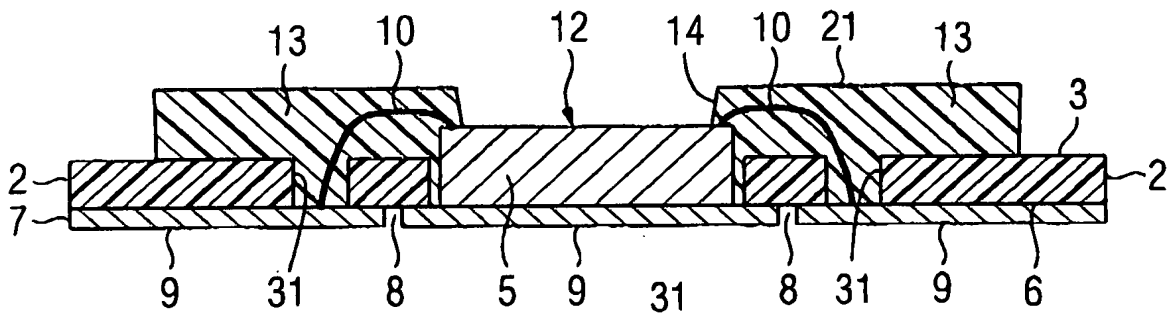


FIG 4

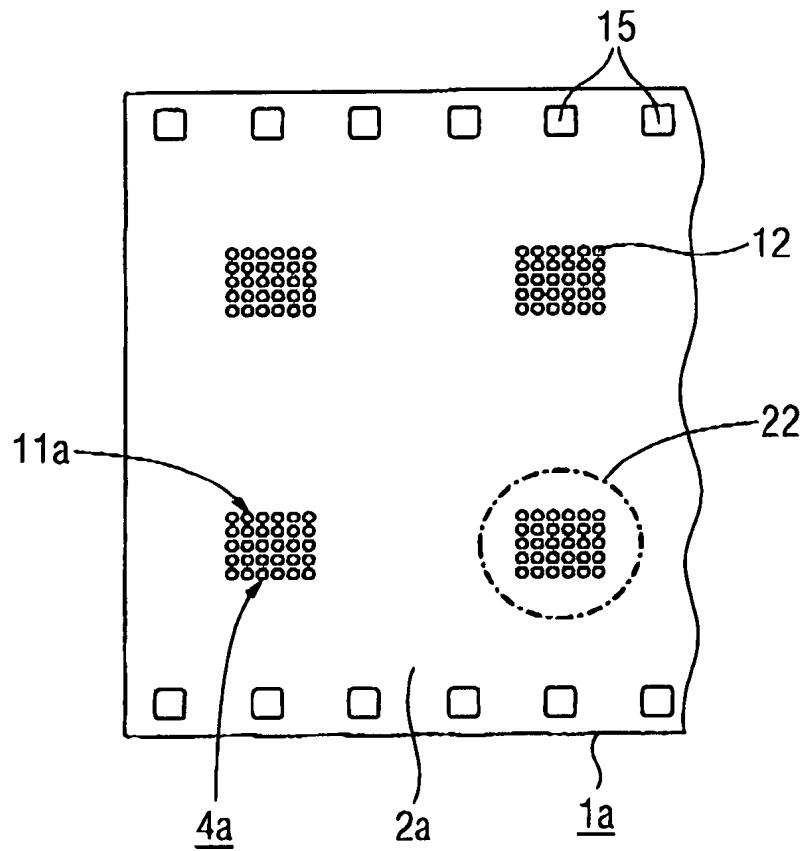


FIG 5

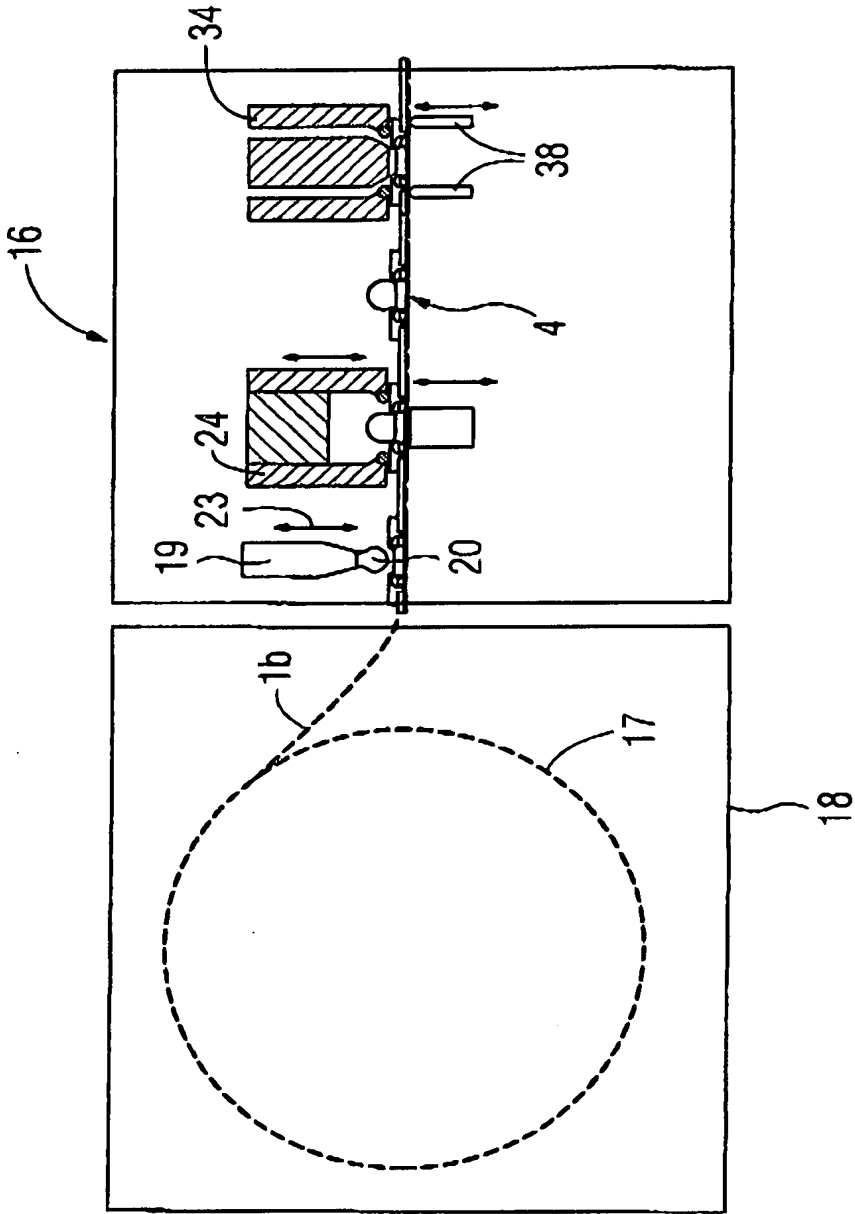


FIG 6

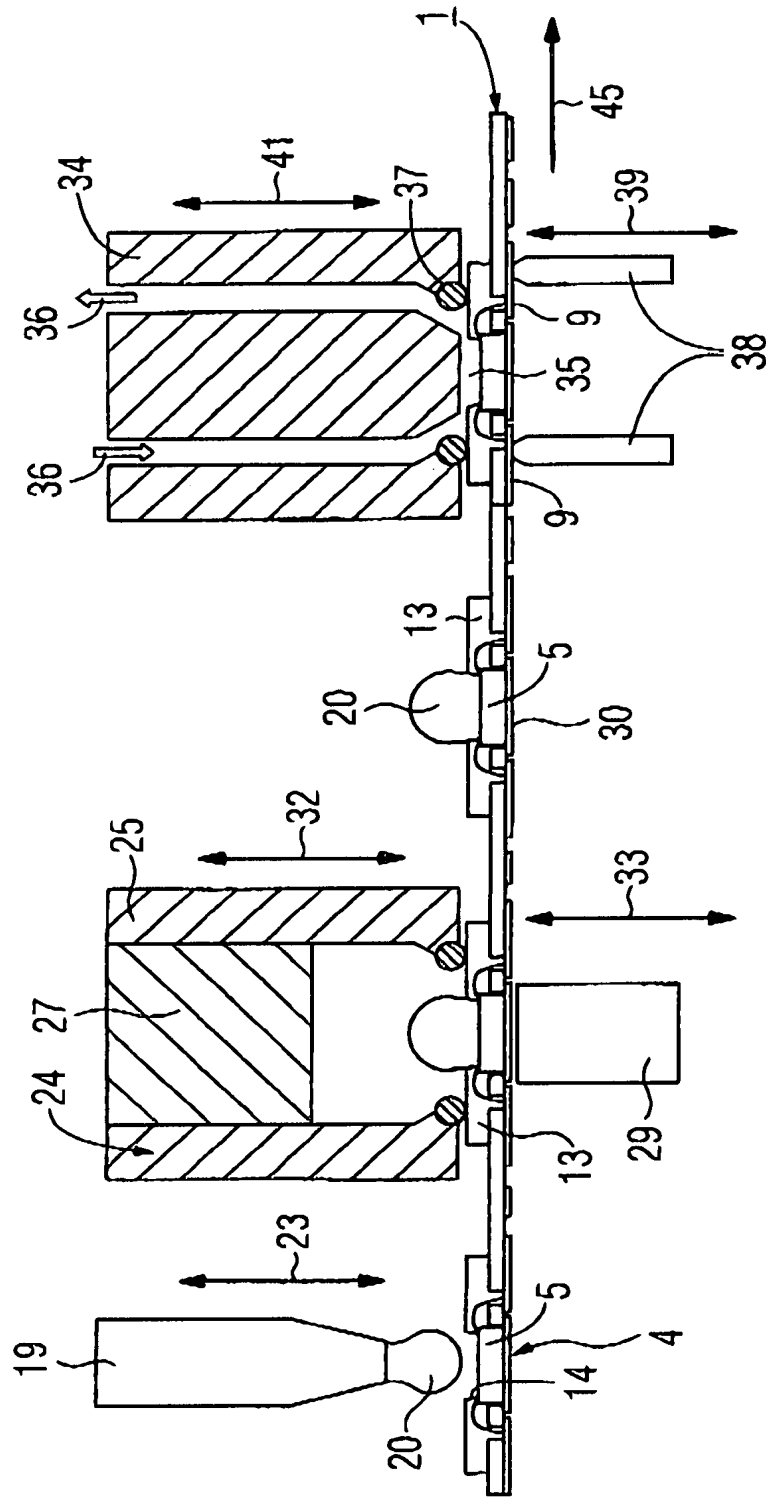


FIG 7

